

Approved For Release STAT  
2009/08/31 :  
CIA-RDP88-00904R000100130

Dec

Approved For Release  
2009/08/31 :  
CIA-RDP88-00904R000100130



Вторая Международная конференция  
Организации Объединенных Наций  
по применению атомной энергии  
в мирных целях

A/CONF.15/P/2076  
USSR  
ORIGINAL: RUSSIAN

Не подлежит оглашению до официального сообщения на Конференции

Сравнительная характеристика судьбы в организме трех фенотиазиновых соединений:  $S^{35}$ -аминазина (хлорпромазина),  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлормепазина (хлорпакетала).

Н.А. ФЕДОРОВ

Производные фенотиазина в настоящее время успешно применяются почти во всех областях медицины.

Основным представителем этой группы является аминазин (зарубежное название его хлорпромазин, мегафен, ларгактил и др.). Он применяется в хирургии для получения гипотермии, потенцированного наркоза и для лечения шоков различного генеза. В психиатрии аминазин является наиболее эффективным средством лечения шизофрении и других психических заболеваний.

Как показали экспериментальные и клинические исследования последних лет (1,2,3), аминазин обладает почти таким же защитным эффектом по отношению действия ионизирующей радиации, как и цистеинамин. В связи с этим аминазин нашел применение в радиологии при лучевой терапии злокачественных опухолей (3).

Широкое и успешное применение аминазина в медицине побудило химиков получить большое количество производных фенотиазина.

Чтобы понять механизм действия препаратов этой группы, одновременно были проведены многочисленные исследования по изучению фармакологических свойств этих препаратов, судьбы их в организме и биохимических показателей их действия.

В настоящей работе приведены результаты опытов по изучению судьбы в организме трех производных фенотиазина: 1) 10 - (3-диметиламинопропил) - 2 - хлорфенотиазина (аминазин), 2) 10 - (3-диметиламинопропил) - фенотиазина (промазин) и 3)  $\sqrt{}$  - метилпиперидил - (3) - метил-2-хлорфенотиазина (хлормепазин).

Предварительные результаты опытов по изучению динамики рас-

25 YEAR RE-REVIEW

- 2 -

пределения  $S^{35}$ -аминазина в организме крыс при подкожном введении, динамики выделения его из организма и данные хроматографического анализа продуктов выделения с мочой были доложены в декабре 1955 г. на заседании Московского общества физиологов, биохимиков и фармакологов, а в печати они были опубликованы в феврале 1956 г. (4).

Основные выводы по распределению  $S^{35}$ -аминазина, сделанные в предварительном сообщении, были подтверждены в последующих работах (5, 6, 7).

В январе 1956 г. были опубликованы две работы американских авторов с меченым  $S^{35}$ -хлорпромазином (8, 9). Одна из них (8) была посвящена изучению накопления  $S^{35}$ -хлорпромазина в мозгу крыс при повторном введении. В другой работе (9) сообщали результаты опытов на белых мышах по исследованию распределения  $S^{35}$ -хлорпромазина по органам и скорости его выделения при однократном внутримышечном введении.

Наряду с методом меченых атомов, для изучения судьбы в организме фенотиазиновых производных многие исследователи применяли метод цветной реакции фенотиазиновых соединений с серной кислотой, предложенный Дюбо и Паскалем (10). На этом методе основаны работы *Yonson B., Pruneyre A., Donnet V.* (11), *Berti T. и Le Cima* (12, 13, 14, 15), *M.P. Salzman, M.C. Moran, B.B. Brodie* (16), *К. Кок* (17), *M. Frahm, C. Fretwurst, K. Soehring* (18), *Л. И. Гребенник* (19) и *U. Henriksen, J. Huus, R. Korff* (20). Результаты этих работ при сравнении между собой обнаруживают большие расхождения.

Так как выводы немногочисленных опубликованных в 1953 и 1954 гг. работ были разноречивы, и ввиду того, что эти работы касались только отдельных сторон вопроса и, к тому же, все они были основаны на методе цветной реакции фенотиазиновых соединений с серной кислотой, которая не является специфичной, нами в 1955 г. было начато изучение судьбы в организме аминазина, промазина и хлорпромазина при помощи метода меченых атомов.

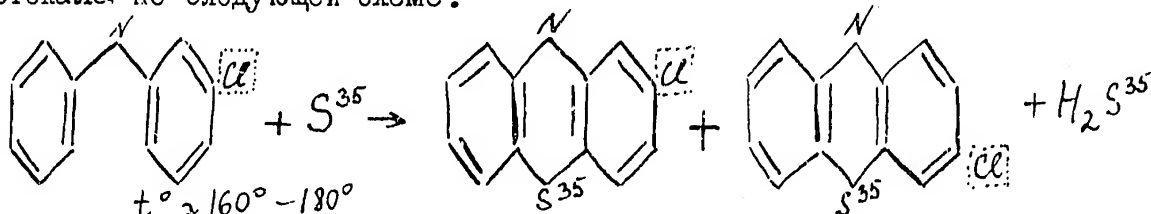
В докладе суммированы и обобщены результаты всех наших исследований по изучению судьбы в организме аминазина, промазина и хлорпромазина, которые были проведены в 1955, 1956, 1957 гг. Некоторые данные этих исследований были опубликованы, большая же часть сдана в печать, но еще не опубликована.

Для выполнения поставленной задачи были разработаны методы синтеза меченого  $S^{35}$ -аминазина,  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлорпрома-

- 3 -

зина.

Синтез меченого аминазина и промазина проводили по одинаковой схеме с тем различием, что для синтеза  $S^{35}$ -промазина в качестве исходного продукта был взят не 2-хлордифениламин, а просто дифениламин. Первый этап синтеза - получение меченого  $S^{35}$ -фенотиазина или меченого  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазина проводили одинаково для всех трех препаратов. 2-хлордифениламин или дифениламин (в случае получения промазина) сплавляли с радиоактивной серой при температуре 160-180° с добавлением металлического йода в качестве катализатора. Реакция протекала по следующей схеме:



Как видно из приведенной схемы, только половина взятой серы идет на образование фенотиазина, вторая же половина идет на образование сероводорода, поэтому общая и удельная радиоактивность  $S^{35}$ -фенотиазина будет в 2 раза меньше, чем радиоактивность исходной реакционной смеси, а в случае получения  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазина, ввиду образования также и изомера  $S^{35}$ -4-хлорфенотиазина, общая радиоактивность  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазина будет в 4 раза меньше, чем общая радиоактивность исходной смеси, а удельная активность в 2 раза меньше, чем удельная радиоактивность исходной реакционной смеси.

Дальнейшие стадии синтеза  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина, с одной стороны, и  $S^{35}$ -хлормепазина с другой, были различны. Для получения  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина проводили реакцию конденсации 3-диметиламинопропилхлорида /  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  / с полученным  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазином или  $S^{35}$ -фенотиазином в сухом толуоле в присутствии щелочи при кипении толуола в течение 5-6 часов. После чего из реакционной массы выделяли основания аминазина и промазина, переводили их в хлоргидраты, очищали перекристаллизацией из хлорбензола и получали  $S^{35}$ -аминазин с точкой плавления 193-195° или  $S^{35}$ -промазин с точкой плавления 179-181°.

Общий выход в пересчете на серу для  $S^{35}$ -аминазина составлял 7-8% и для  $S^{35}$ -промазина 15-17% (без учета серы, идущей на образование сероводорода).

Синтез  $S^{35}$ -хлормепазина, начиная со 2-ой стадии, производили

- 4 -

по другому пути, чем синтез  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина. Реакции конденсации полученного  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазина с 1-3 диметилпиперидилхлоридом осуществляли не с едким натром в сухом толуоле (эта реакция дает очень небольшой выход 10-15%), а в жидком аммиаке. После окончания реакции из реакционной массы путем добавления соляной кислоты до кислой реакции по конго высаживали хлоргидрат  $S^{35}$ -хлормепазина. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и 1-2 раза кристаллизовали из воды. Получали  $S^{35}$ -хлормепазин с точкой плавления  $208-209^{\circ}$ , общий выход, считая на серу, составлял 11-12%, если не учитывать серу, пошедшую на образование сероводорода при получении  $S^{35}$ -2-хлорфенотиазина.

Чистоту полученных препаратов проверяли не только путем определения точки плавления их, но и при помощи хроматографии на бумаге смесью метанол - уксусная кислота - вода (6 : 1 : 3). На хроматограмме определялось только одно радиоактивное пятно.

Синтез  $S^{35}$ -аминазина,  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлормепазина мы производили на кафедре медицинской радиологии Центрального института усовершенствования врачей.

$S^{35}$ -аминазин в процессе работы синтезировали 3 раза. Первый раз был получен препарат с удельной активностью  $2 \mu\text{C}/\text{мг}$ , второй раз -  $6 \mu\text{C}/\text{мг}$  и третий раз -  $20 \mu\text{C}/\text{мг}$ .  $S^{35}$ -промазин и  $S^{35}$ -хлормепазин были синтезированы с активностью  $6 \mu\text{C}/\text{мг}$ . Препараты были удовлетворительной чистоты и не содержали других радиоактивных продуктов.

Опыты проводили на белых крысах (250 шт.), кроликах (25 шт.) и собаках (4 шт.). На крысах изучали распределение и выделение препаратов при различных способах введения в дозах 12-20 мг/кг. На кроликах - распределение  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг при введении в *a. carotis* и *f. porta* в дозе 5 мг/кг. На собаках - распределение  $S^{35}$ -аминазина при внутримышечном введении в дозе 2 мг/кг. Средняя радиоактивность, вводимая на 1 г живого веса, составляла 5-15 тыс.имп./мин.

Радиоактивность тканей и кала определяли как в препаратах с толстым слоем, так и в препаратах с тонким слоем. Для приготовления препаратов с тонким слоем брали навеску ткани или кала и затем растирали ее в гомогенизаторе с таким количеством воды, чтобы 1 мл гомогената содержал не более 2 мг сухого вещества. Далее гомогенат пипеткой по 0,4 мл наносили на мишень из фольги с площадью  $2,5 \text{ см}^2$

- 5 -

и высушивали на воздухе. Измерение радиоактивности мочи производили также в препаратах с тонким слоем, но мочу предварительно разводили в несколько раз. Определение радиоактивности всегда производили торцовым счетчиком с эффективностью 10%. Измеренную радиоактивность тканей пересчитывали на 1 г веса и затем выражали в процентах по отношению к введенной активности на 1 г живого веса. Радиоактивность мочи и кала, собранных от животных, помещенных в обменные клетки (в клетку помещали по 5 крыс), выражали в % к введенной дозе.

Результаты измерения радиоактивности препаратов подвергали статистической обработке. Ошибка измерения в среднем не превышала 1-2%.

Собранную мочу от крыс, получавших  $S^{35}$ -аминазин и  $S^{35}$ -промазин, подвергали анализу методом хроматографии на бумаге.

Из многочисленных смесей для хроматографии, которые были испытаны нами, мы остановились на двух. 1) метанол - уксусная кислота - вода (6:1:3) и 2) амиловый спирт - бутанол - уксусная кислота - вода (3,6:1,2:0,8:1). Радиоактивность полученных хроматограмм определяли торцовым счетчиком и радиоавтографией. Кроме того, хроматограммы подвергали проявлению путем опрыскивания смесью, состоящей из 95 ч. абсолютного спирта и 5 ч. концентрированной серной кислоты. Эта смесь с производными фенотиазина дает окрашивание различных оттенков от розового до коричневого. Проявленные таким образом хроматограммы сопоставляли с соответствующими радиоавтограммами.

Опыты по микроавтографии тканей были проведены на белых крысах самцах.  $S^{35}$ -аминазин вводили внутривенно медленно (длительность инъекции около 5 минут), в дозе 50 мг/кг. Удельная активность препарата равнялась 20  $\mu$ C/мг. Крыс забивали через 20 минут от начала инъекции.

Кусочки органов фиксировали в жидкости Карнуа, с последующей заливкой в парафин. Часть материала обрабатывали методом замораживания и высушивания в вакууме.

Автографы получали со срезов толщиной в 5  $\mu$  двумя способами: 1) срезы наклеивали на предметные стекла альбумином, депарафинировали ксилолом, окрашивали гематоксилин-эозином и покрывали "защитным слоем" целлоидина, после этого наносили слой жидкой эмульсии



- 6 -

типа МР; 2) срезы накладывались на предметные стекла предварительно покрытые слоем эмульсии МР, после экспозиции эмульсию проявляли и фиксировали. Анализ автографов проводили в фазоконтрастном освещении.

Длительность экспозиции для тканей, фиксированных в жидкости Карнуа составляли 2-4 месяца, для тканей, обработанных методом замораживания и высушивания в вакууме - 1 - 2 недели.

Динамика распределения изученных препаратов при внутривенном введении представлена на рис. 1.

Сравнение характера распределения этих трех препаратов при внутривенном введении их показывает, что им присущи общие закономерности. Для всех трех препаратов наибольшая концентрация радиоактивности обнаруживалась в легких. Содержание в крови этих препаратов было очень низким и они быстро исчезали из крови. Однако, в качестве отличительной особенности следует указать на то, что если уровень радиоактивности крови для  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина являлся самым низким, то для  $S^{35}$ -хлормепазина самую низкую радиоактивность отмечали в отделах центральной нервной системы.

При внутрибрюшинном введении (рис. 2) промазина и хлормепазина наибольшая концентрация была констатирована в тонком кишечнике. При данном способе введения  $S^{35}$ -аминазина радиоактивность легких была приблизительно такой же, как и в других органах, т.е. избирательного накопления в легких не отмечали.

При подкожном введении  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлормепазина избирательного накопления в легких также не обнаруживали (рис. 3), а уровень радиоактивности во всех органах был во много раз меньше, чем при внутривенном и внутрибрюшинном введениях. Нужно отметить, что  $S^{35}$ -хлормепазин при подкожном введении совсем не был найден в отделах центральной нервной системы. Эти различия в распределении можно легко объяснить, если учесть, что при подкожном и внутрибрюшинном введении исследованные препараты вызывают резкую воспалительную реакцию со стороны кожи и брюшины, особенно это относится к промазину и хлормепазину. Быстро развивающееся воспаление этих тканей значительно затрудняет удаление препаратов из них. Замедленному всасыванию из подкожной клетчатки и внутрибрюшинной полости способствует и щелочная реакция тканей, которая превращает растворимые хлоргидраты этих препаратов в нерастворимые в воде основания. Опыты по изучению скорости всасывания их из подкожной

- 7 -

клетчатки показали, что они в большом количестве обнаруживаются на месте введения, причем  $S^{35}$ -промазин и  $S^{35}$ -хлормепазин всасываются заметно медленнее, чем  $S^{35}$ -аминазин (табл. 1).

Таблица 1. Содержание  $S^{35}$ -аминазина,  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлормепазина на месте введения в подкожной клетчатке в % к введенной дозе

название препарата время после введения	$S^{35}$ -амина- зин	$S^{35}$ -про- мазин	$S^{35}$ -хлор- мепазин
3 часа	55	90	95
8 часов	25	60	75

Как воспаление на месте введения, так и превращение их в нерастворимые в воде основания - все это затрудняет всасывание, Как мы предполагаем, все эти факторы поэтому несколько изменяют картину распределения при внутрибрюшинном, - а для  $S^{35}$ -промазина и  $S^{35}$ -хлормепазина и при подкожном введении.

В опытах на собаках, которым  $S^{35}$ -аминазин вводили внутримышечно (рис. 4), картина распределения по органам и тканям была в основном такая же, как при внутривенном и подкожном введении кроликам и крысам, но в коре больших полушарий у собак аминазин накапливался быстрее, чем в других отделах центральной нервной системы. Распределение  $S^{35}$ -аминазина в отделах центральной нервной системы кроликов и крыс было приблизительно равномерным.

Для того, чтобы исключить предположение, что причиной избирательного накопления в лёгких этих трех препаратов является способ введения, при котором эти вещества поступают прежде всего в лёгкие, а потом в другие органы, были поставлены опыты на кроликах, которым аминазин и промазин вводили в *a. carotis* и *v. porta* (рис. 5). Избирательность накопления их в лёгких при этом была еще более выражена: удельная радиоактивность лёгких была в 10-20 раз больше, чем других органов.

Выяснив картину макроскопического распределения, нам казалось



- 8 -

интересным проследить с какими компонентами клеточных структур органов связывается аминазин. В совместной работе с М.Ф. Меркуловым и И.А. Поберий (21) нами было проведено микроавтографическое изучение распределения  $S^{35}$ -аминазина в тканях крыс.

Проведенные опыты показали, что в ткани лёгкого, обработанной как методом замораживания, так и методом фиксации в жидкости Карнуа,  $S^{35}$ -аминазин избирательно накапливается в ядрах эпителиальных клеток альвеол (рис. 16). В почках  $S^{35}$ -аминазин концентрируется преимущественно в эпителиальных образованиях канальцев и боуменовой капсулы (рис. 7). Сравнительно большая концентрация  $S^{35}$ -аминазина была обнаружена в фолликулах щитовидной железы (рис. 8). Радиоактивность серого вещества больших полушарий была заметно больше, чем белого вещества. В селезенке концентрация  $S^{35}$ -аминазина в фолликулах значительно выше, чем в красной пульпе. В тканях надпочечников и печени распределение носило более диффузный характер.

Кроме того мы проводили опыты по фракционированию тканей лёгких, почек и печени крыс после подкожного введения  $S^{35}$ -аминазина (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Процент радиоактивности, извлекаемый из 1 г сырой ткани (100%) крыс через 2 часа после подкожного введения  $S^{35}$  аминазина

орган \ фракции	лёгкие	почки	печень
водная	75-80	40-55	30-40
спиртовая	75-85	50-60	40-45
эфирная	30-40	25-35	20-30
белок после отмывания	1-3	2-4	8-16

- 9 -

Таблица 3. Радиоактивность различных фракций водного извлечения из 1 г сырой ткани (100%) крыс через 2 часа после подкожного введения  $S^{35}$ -аминазина

фракции \ органы	легие	почки	печень
водная	75-80	40-55	30-40
центрифугат после осаднения белка	6-8	2-4	0
спиртовое извлечение из осадченного белка	45-80	20-30	23-37

Как видно из табл. 2, из лёгких водой и спиртом извлекается более половины радиоактивности сырой ткани, из почек - около половины, из печени - 30-40%, эфиром же из всех этих тканей извлекается примерно одинаковое количество - около 30%. При осаднении всех белков этих органов 10% трихлоруксусной кислотой и при последующем многократном отмывании их 3% трихлоруксусной кислотой, спиртом и эфиром из лёгких и почек извлекается почти вся радиоактивность, в то время как в печени остается связанной с белками 8-16% радиоактивности сырой ткани.

Опыты по фракционированию водного экстракта из этих органов (табл. 3) показали, что при осаднении белков, содержащихся в водном экстракте, основная часть радиоактивности осаждается вместе с белками водного экстракта. При обработке спиртом осадченных белков лёгких и почек извлекается более половины, а при обработке осадченных белков печени - почти вся радиоактивность, содержащаяся в белках водного экстракта. Эти опыты позволяют говорить о том, что почти весь аминазин в тканях лёгких и почек находится в непрочной связи с белками, в то время, как в печени около 8-16% радиоактивности прочно связано с белком.

Чтобы выяснить длительность пребывания фенотиазиновых препаратов в организме, были поставлены опыты по изучению скорости выделения их из организма крыс при различных способах однократного и многократного введения из организма собак и человека при внутримышечном введении.

- 10 -

Таблица 4. Динамика выделения  $\Sigma^{35}$ -аминазина,  $\Sigma^{35}$ -промазина и  $\Sigma^{35}$ -хлормепазина из организма крыс при различных способах введения в % к введенной дозе.

Время после введе- ния (часы)	аминазин				промазин				хлормепазин			
	ПОДКОЖНО		В/БРЮШИН.		ПОДКОЖНО		В/БРЮШИН.		ПОДКОЖНО		В/ВЕННО	
	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал
6-10	9,5		18,5		30,5		19,9		20,8		1,5	
21-24	22,6	0,2	10,0	1,4	16,9	10,0	20,0	18,0	15,0	23,8	2,4	7,1
48	10,5	12,5	5,0	16,0	6,0	17,0	5,7	10,0	4,0	13,3	1,0	4,5
72	2,0	8,0	1,7	0,9	1,2	3,3	0,7	1,3	0,6	2,2	0,3	1,9
96	1,0	2,0	0,6	0,3	0,4	1,4	0,3	1,0	0,2	0,7		1,0
120	0,6	1,0	0,2	0,1	0,3	1,0	0,2	0,6	0,1	0,4		0,9
144	0,7	1,0	0,2	0,1	0,2	0,4	0,2	0,9	0,1	0,3		
Сумма	46,8	24,7	36,0	18,8	55,5	31,1	44,0	31,8	40,3	40,7	5,2	15,5
Всего	76,5%		54,8%		86,6%		75,8%		81,0%		20,7%	
											56,5%	
												80,5%

- 11 -

Таблица 5. Динамика выделения  $S^{35}$ -аминазина из организма человека после однократного внутримышечного введения 250,0 мг в % к введенной дозе

время после введения (часы)	3,5	20	24	39	50	64	78	90	100	120	192	сум- ма	всего
моча	0,6	5,4	1,2	2,0	1,7	1,4	1,6	0,5	0,9	1,0		16,3	
кал		10,0						2,0	2,2		6,0	20,2	36,5%

При подкожном введении (табл. 4)  $S^{35}$ -промазин выделяется несколько быстрее чем  $S^{35}$ -аминазин, а  $S^{35}$ -хлормепазин выделяется в несколько раз медленнее, чем первые два препарата. При внутрибрюшинном и внутривенном однократном введении  $S^{35}$ -аминазин выделяется немного быстрее, чем  $S^{35}$ -промазин, а выделение  $S^{35}$ -хлормепазина и в этом случае происходит значительно медленнее, чем выделение первых двух препаратов. При введении в желудок  $S^{35}$ -промазин и  $S^{35}$ -хлормепазин выделяются быстрее, чем  $S^{35}$ -аминазин. При всех способах введения аминазин и промазин преимущественно выделяются с мочой, в то время как - хлормепазин главным образом выделяется с калом.

В опытах на собаках (рис. 9) было установлено, что в желчи происходит очень быстрая и большая концентрация радиоактивности. Если концентрация радиоактивности в желчи к концу суток уменьшалась, то концентрация в кале достигала максимума, следовательно, аминазин в кишечник поступает вместе с желчью. Приблизительные подсчеты показали, что за первые сутки с мочой и калом у собак выделяется менее половины введенного количества  $S^{35}$ -аминазина.

Выделение  $S^{35}$ -аминазина из организма человека (табл. 5) происходит медленно, в течение многих дней: с мочой за 120 часов выделилось только 16,3%, а с калом за 192 часа - 20,2%. Радиоактивность крови была ничтожной порядка нескольких импульсов над фоном, а через 2-3 часа совершенно не определялась. Последнее позволяет предполагать, что характер распределения  $S^{35}$ -аминазина в организме человека такой же, как и в организме животных.

Опыт, проведенный на человеке с однократным введением аминазина, еще не дает основания делать заключение о количестве препа-

- 12 -

рата, выделяющегося с мочой и калом, но он в полном соответствии с опытами на животных указывает на медленное выделение аминазина из организма.

Изучение выделения  $S^{35}$ -аминазина при подкожном ежесуточном введении крысам по 2 мг в течение 10 дней позволило установить, что ежедневно, на протяжении всего экспериментального периода из организма крыс с мочой и калом выделяется не более 45-50% однократной дозы. Поэтому можно говорить о вещественной кумуляции аминазина или его продуктов превращения, содержащих радиоактивную серу ( $S^{35}$ ).

Замедленное выделение этих трех производных фенотиазина указывает на то, что некоторая часть их подвергается в организме каким-то превращениям или образует комплексные соединения с белковыми или другими веществами.

Ввиду того, что в изотопных экспериментах всегда существует возможность выхода радиоактивного атома - метки из состава молекулы изучаемых веществ, необходимо установление природы радиоактивного продукта. Для этой цели нами был использован метод хроматографии на бумаге.

Хроматографированию подвергали эфирный экстракт из мочи крыс, собранной через разные сроки после подкожного и внутрибрюшинного введения  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина. Эфиром из мочи удавалось извлекать 40-50% радиоактивности.

При хроматографировании смеси: метанол - уксусная кислота - вода (6:1:3) (рис. 10), радиоактивные пятна от растворов  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина и эфирных экстрактов из мочи крыс, получивших эти препараты, локализовались на одинаковом расстоянии от линии старта.

При хроматографировании другой смесью: амиловый спирт - бутанол - уксусная кислота - вода (3,6:1,2:0,8:1), намечалась тенденция к разделению радиоактивности на два пятна (рис. 11). Однако, подобную же тенденцию к разделению на два пятна наблюдали у контрольных пятен, поэтому и в случае этих хроматограмм можно говорить об одинаковой локализации пятен радиоактивности из эфирных экстрактов мочи и растворов  $S^{35}$ -аминазина  $S^{35}$ -промазина.

Так как из мочи около 50% радиоактивности извлекается эфиром, а опыты по хроматографированию этого эфирного экстракта показали одинаковую локализацию его пятен с пятнами растворов

2552

$S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина, можно утверждать, что значительная часть (20-25%) этих препаратов из организма выделяется в неизмененном виде, и следовательно та картина распределения их, которая установлена на основании определения радиоактивности тканей животных, главным образом относится к неизмененным аминазину и промазину, а не к продуктам их превращения. Кроме того, подтверждением этого положения служит и тот факт, что характер распределения этих препаратов тотчас же после внутривенного и внутриартериального введения такой же, как и через все последующие интервалы времени от момента введения.

### ВЫВОДЫ

1. Характер распределения в организме аминазина, промазина и хлормепазина имеет общие закономерности: максимальная концентрация в лёгких, минимальная - в крови. При внутрибрюшинном, а для промазина и хлормепазина и при подкожном введении картина распределения иная, чем при внутривенном введении.

2. При введении препаратов в *a. carotis* и *v. porta* концентрация их в лёгких в 10-20 раз больше, чем в других органах.

3. Концентрация аминазина и промазина в отделах центральной нервной системы приблизительно одинаковая. Только в опытах на собаках, которым препарат вводили в дозах в 10 раз меньших (2 мг/кг), чем крысам, накопление аминазина в коре больших полушарий, а также удаление из нее происходило быстрее, чем из других отделов центральной нервной системы. Хлормепазин при внутривенном и внутрибрюшинном введении в отделах центральной нервной системы определялся в виде следов, а при подкожном введении - совсем не определялся.

4. Фракционированием тканей показано, что в лёгких и почках почти весь аминазин находится в состоянии непрочной связи с протеиновой фракцией, в печени же от 8 до 16% связано прочно с белком.

5. Микрадиоавтографическое исследование позволило установить, что аминазин локализуется в ядрах клеток легочных альвеол, в коллоиде фолликулов щитовидной железы, в фолликулах селезенки; концентрация в сером веществе головного мозга значительно больше, чем в белом. Распределение в клетках печени и надпочечников приблизительно равномерное.



- 14 -

6. Выделение из организма всех трех препаратов при различных способах однократного введения происходит медленно: за первые 24 часа после введения выделяется около 50% введенной дозы, а хлормепазин при внутривенном и подкожном введении соответственно 35% и 12%. В дальнейшем выделение замедляется и растягивается на много дней. При даче внутрь аминазин выделяется медленнее, чем промазин и хлормепазин.

7. При ежедневном подкожном введении крысам аминазина с мочой и калом за сутки выделяется не более 45-50% однократной ежедневно вводимой дозы, что позволяет говорить о вещественной кумуляции аминазина или какого-то продукта его превращения, содержащего радиоактивную серу.

8. опыты с хроматографией эфирных экстрактов из мочи крыс, получивших  $S^{35}$ -аминазин и  $S^{35}$ -промазин внутрибрюшинно и подкожно, позволяют утверждать, что около половины препаратов (20-25% от введенной дозы) с мочой выделяется в неизмененном виде.

9. Отсутствие атома хлора во 2-ом положении фенотиазинового радикала (промазин) или замена боковой развернутой углеродной цепи (деметиламинопропил), связанной с азотом фенотиазинового радикала, на циклический радикал - производное пиперидила (хлормепазин), не ведет к потере способности этих соединений накапливаться в больших количествах в лёгких. Однако, у хлормепазина почти совершенно отсутствует способность накапливаться в центральной нервной системе.

---

-15-

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Chinn H.I.,  
Scheldon G.L. - "Effect of chlorpromazin on emesis after radiation". Proc. Soc. Exper. biol. a. Med., 86, (2), 293-295, (1954)
2. Stender H.St.,  
Hornykiwysch Th. - "Über die Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit bei Ganzkörperbestrahlung durch Megaphen". Strahlentherapie, 96, (N 3), 453-457, (1955)
3. Лопатникова Э.Ф. - Профилактика и терапия лучевой болезни при лучевой терапии. Труды I Закавказской конф. по медицин. радиологии, 17-24, /1956/
4. Федоров Н.А. и  
Шноль С.Э. - Изучение методом меченых атомов распределения аминазина в организме и путей его выведения. Журнал Невропатологии и психиатрии, т. 56, /вып. 2/, 135-145, /1956/
5. Федоров Н.А. - Распределение  $S^{35}$ -аминазина в отделах центральной нервной системы и органах собак и кроликов. Журнал Невропатологии и психиатрии, т. 57, /вып. 6/, 761-767, /1957/
6. Федоров Н.А. - "Динамика распределения и выделения  $S^{35}$ -промазина у крыс и кроликов при различных способах введения препарата. - Ученые записки 2 Моск. мед. ин-та, 5, 187-204, /1957/
7. Федоров Н.А. - Изучение методом меченых атомов судьбы в организме двух производных ренотиазина:  $S^{35}$ -аминазина и  $S^{35}$ -промазина. - Журнал Невропатологии и психиатрии, т. 58, /вып. 3/, 137-149, /1958/

2552

-16-

8. Wase A.W.,  
Christensen J.,  
Polley E.
  - "The accumulation of S<sup>35</sup>-Chlorpromazine in Brain".Arch. of Neurology a. Psychiatry, v.75,(N 1),54-56, (1956)
9. Christensen J.,  
Wase A.W.
  - Distribution of S<sup>35</sup> in the mouse after administration of S<sup>35</sup> 10-(dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine (Chlorpromazine).Acta pharmacologica et toxicol., v.12,81-84,( 1956)
10. Dubost P.,  
Pascal S.
  - Dosage du largactil dans les liquides biologiques.Etude du passage dans l'organisme animal.Ann.pharmac.franc., II,(N 9-II),615-619,(1953)
11. Gouzon B.,  
Pruneyre A.,  
Donnet V.
  - Dosage de la Chlorpromazine dans differents secteurs tissulaires.Compt. rend.Soc.biol., 148, (N23-24), 2039-2040,(1954)
12. Beri T.,  
Cima L.
  - Distribuzione degli aminoderivati fenotiazinici nell'organismo animal. I.- Ricerche nel topo con la chlorpromazina e la dictazina. Arch.inter-nat.pharmacodyn., 98, 452-458,(1954)
13. " - "
  - Distribuzione degli aminoderivati fenotiazinici nell'organismo animale II.Ricerche in diverse specie animali con la chlorpromazina. Arch.inter-nat.pharmacodyn., 100,373-379,(1955)
14. " - "
  - Transformazione ed eliminazione della chlorpromazina.Nota I.Farmaco Ed. Scient,II,(N5),451-461,(1956)
15. Berti T.
  - Struttura a distribuzione nell'organismo die aminoderivati-fenotiazinici Farmaco Ed.Scient,9,(N7),374-378, (1954)

-17-

16. Salzman N.P.,  
Moran M.C.,  
Brodie B.B. - Identification and pharmacological properties of a major metabolite of chlorpromazine. Nature, 176, (N.4493), 1122-1123, (1955)
17. Kok K. - Investigation in the distribution of chlorpromazine and 10-(3'-dimethylaminopropyl)-phenothiazine (RP 3276). Acta physiol. et pharmacol. neer., 4, 388-394, (1955)
18. Frahm M.,  
Fretwurst C.,  
Soehring K. - Papierchromatographischer Nachweis einiger Phenothiazinderivate im Harn. Klin. Wochenschr. (45-46), 1259-1262, (1956)
19. Гребенник Л.И. - Методы определения аминазина и выделения его из организма после введения в желудок и под кожу. - Журнал Невропатологии и психиатрии, т. 57, /вып.2/, 208-212, /1957/
20. Henriksen U.,  
Huus I.,  
Kopf R. - Zur Frage Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Chlorpromazine und N-Methylpiperidyl-3-Methyl-phenothiazin. Arch. internat. pharmacol., 109, (1-2) 39-54, (1957)
21. Меркулов М.Ф.,  
Федоров Н.А.,  
Поберий И.А. - Авторадиографическое изучение распределения  $s^{35}$ -аминазина в тканях крыс. Ученые записки 2 Моск. мед. ин-та им. Н.И. Пирогова посвящ. 40-лет. Велик. Окт. М., 6, 190-196 /1957/

-18-

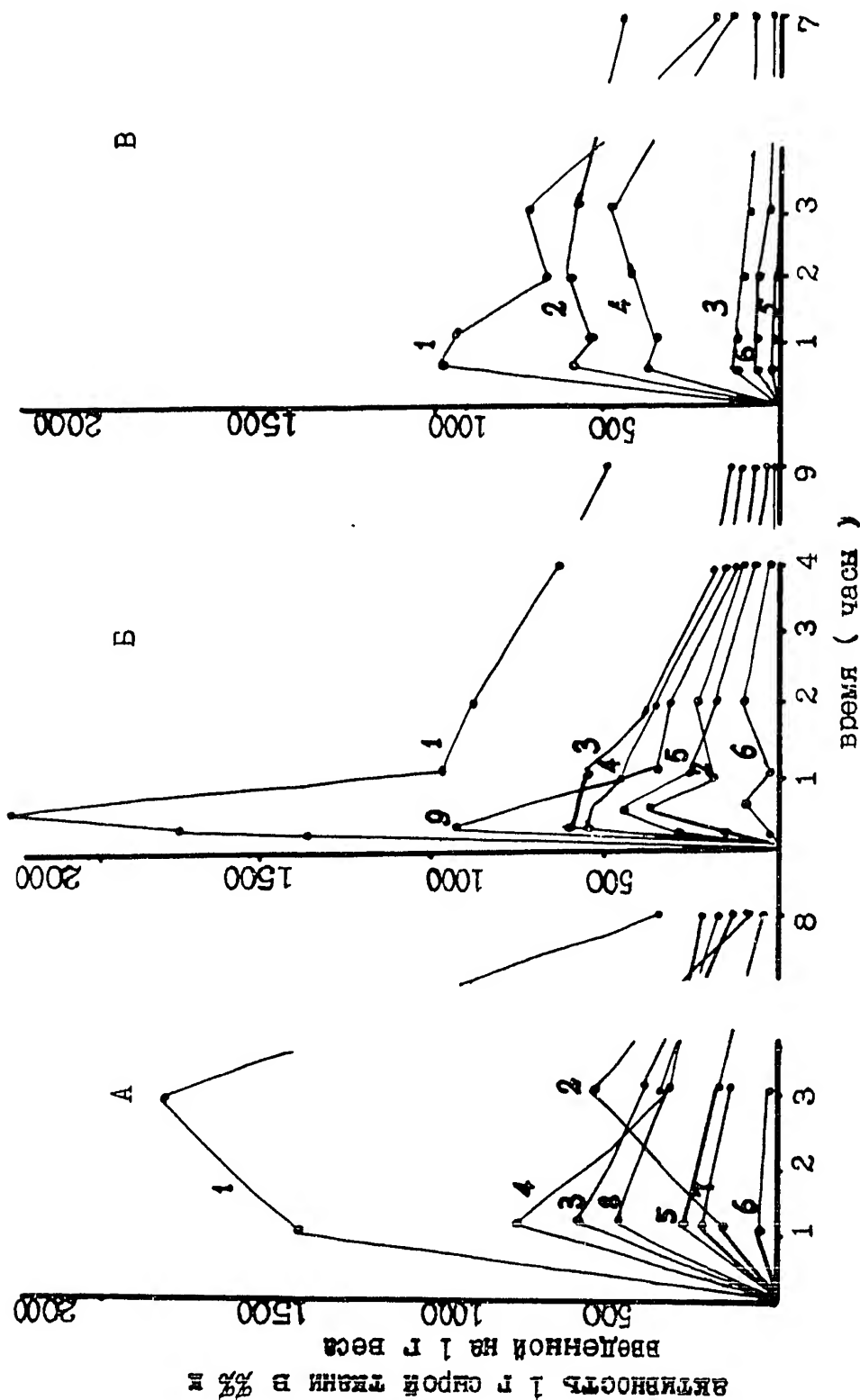


Рис. 1. Динамика распределения <sup>35</sup>S-аминазина (А); <sup>35</sup>S-промазина (Б) в организме кроликов и динамика распределения <sup>35</sup>S-хлорпромазина (В) в организме крыс при внутривенном введении. 1 - легкие, 2 - печень, 3 - почки, 4 - селезенка, 5 - отделы центр. нерв. сист. 6 - кровь, 7 - тонкий кишечник, 8 - надпочечники, 9 - гипофиз.

-19-

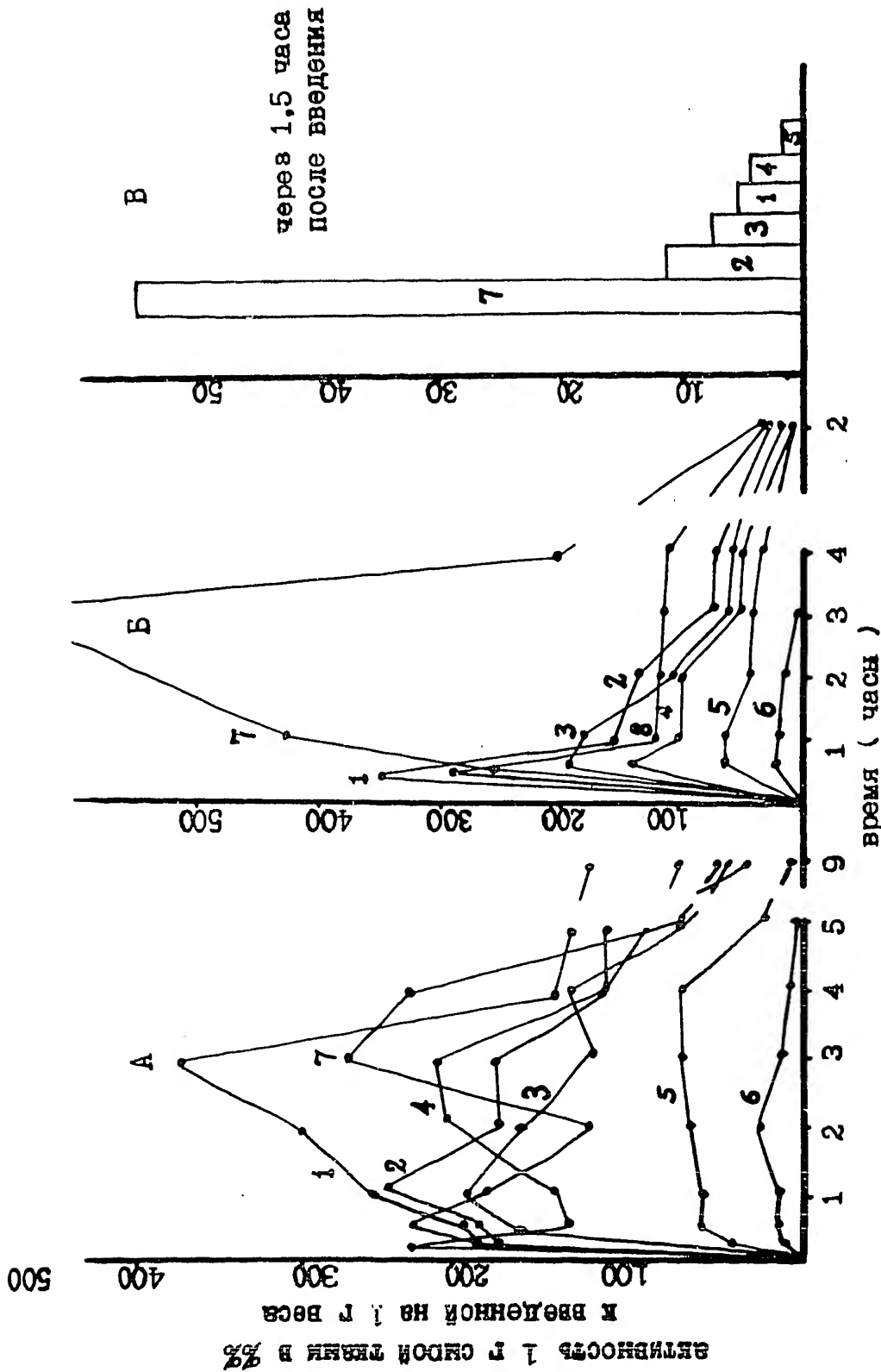


Рис. 2. Динамика распределения <sup>35</sup>-аминазина (А), <sup>35</sup>-промазина (Б) и распределение <sup>35</sup>-хлормепазина (В) в организме крыс при внутрибрюшинном введении. 1 - легкие, 2 - печень, 3 - почки, 4 - селезенка, 5 - отделы центр. нерв. сист., 6 - кровь, 7 - тонкий кишечник, 8 - надпочечники.



-20-

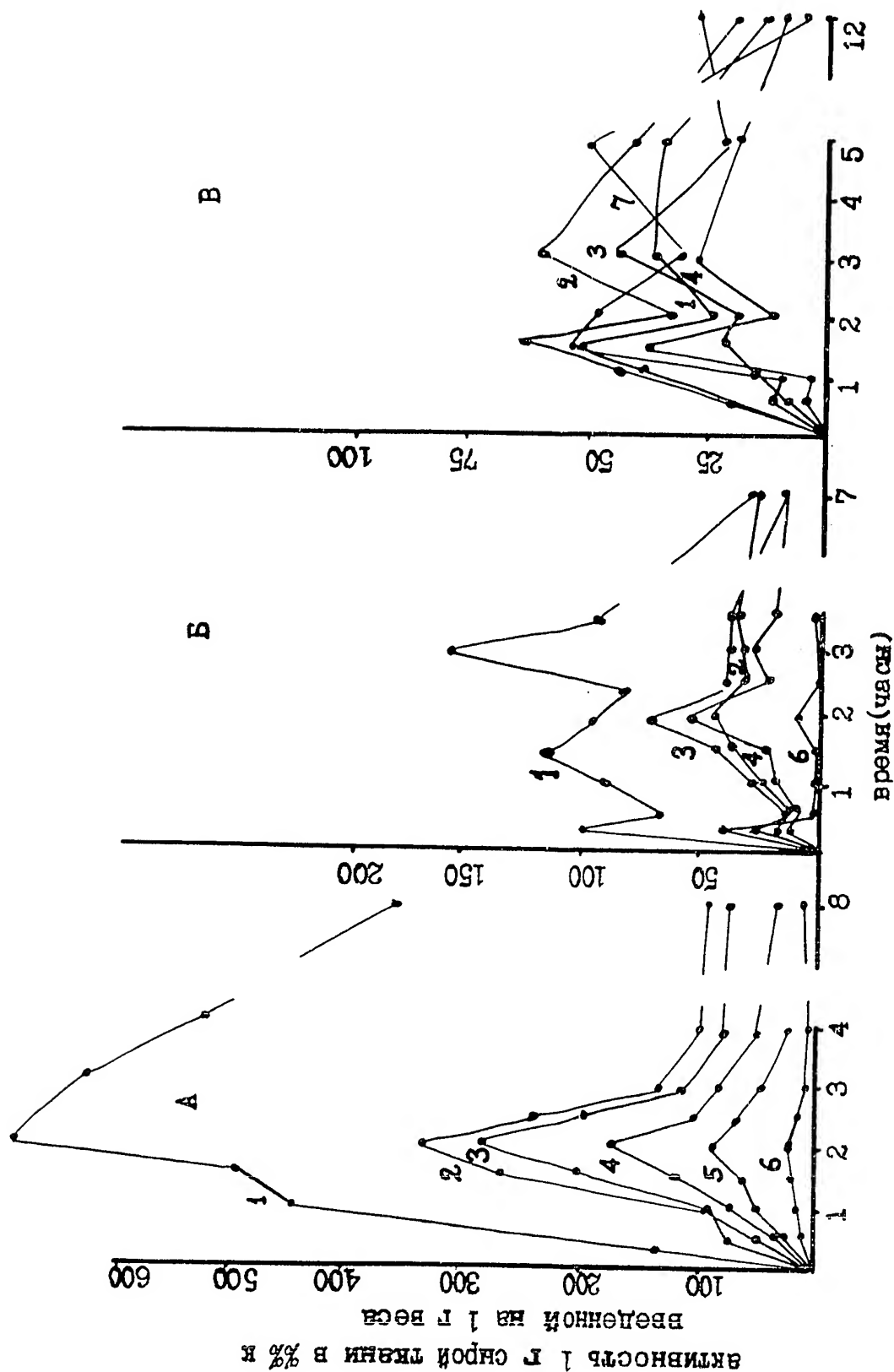


Рис. 3. Динамика распределения 35-аминазина (А), 35-промазина (Б) и 35-хлормепазина (В) в организме крыс при подкожном введении. 1 - легкие, 2 - печень, 3 - почки, 4 - селезенка, 5 - отделы центр. нервн. сист., 6 - кровь, 7 - тонкий кишечник.

-21-

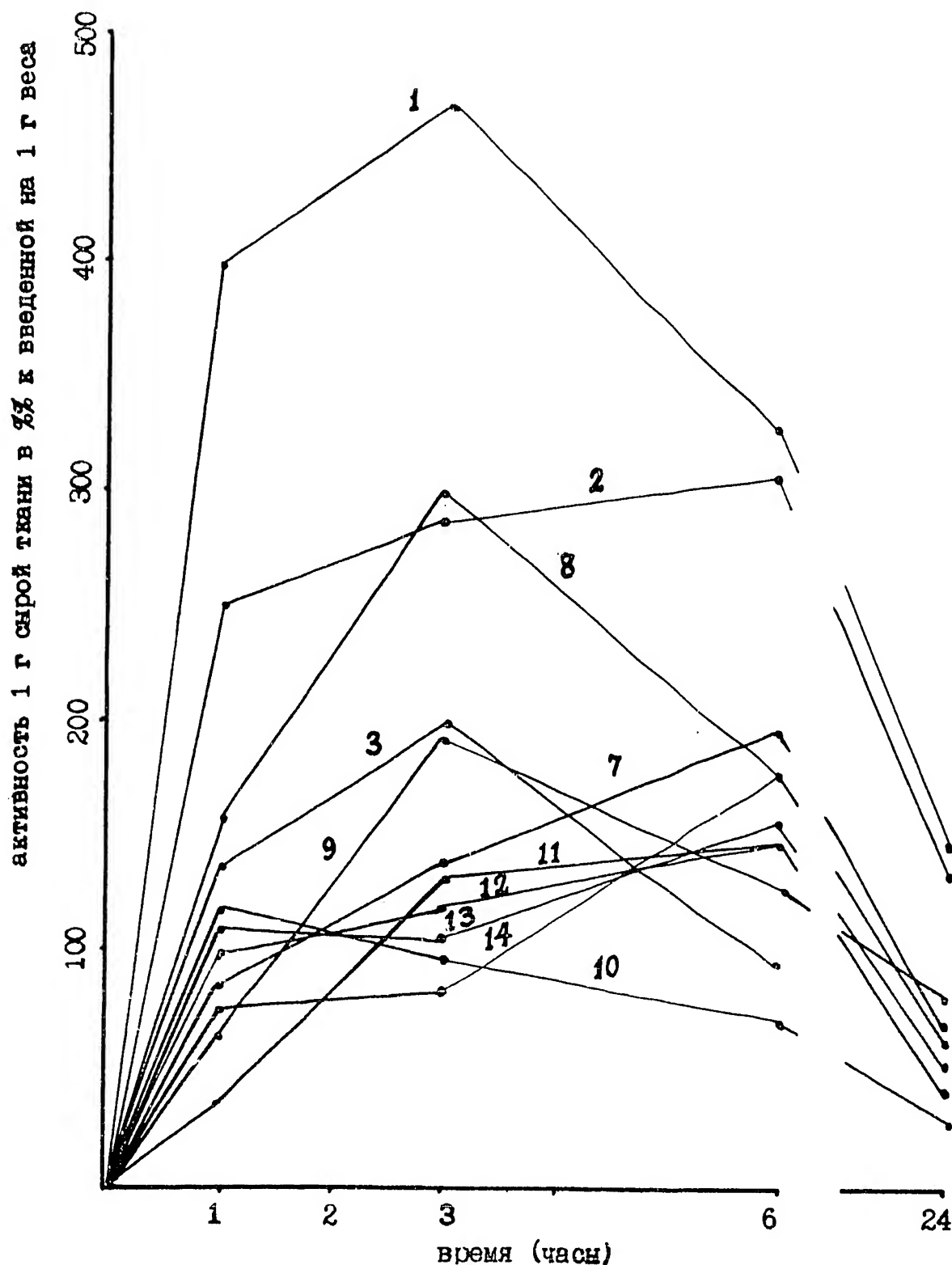
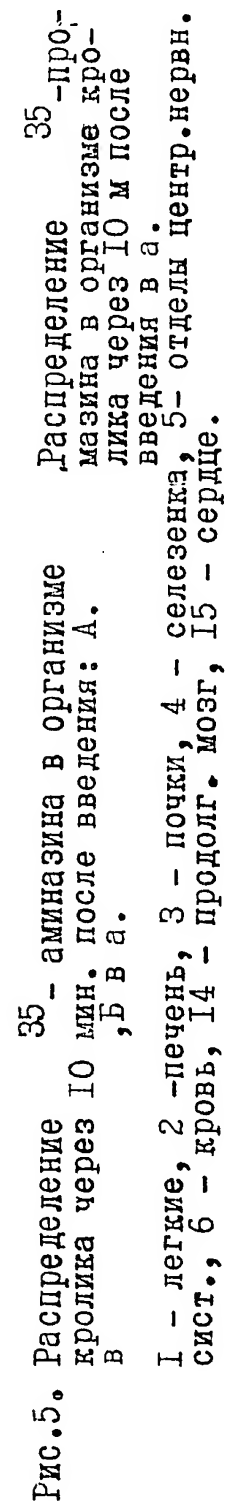


Рис. 4. Динамика распределения <sup>35</sup> - аминазина в организме собаки при внутримышечном введении. 1 - легкие, 2 - печень, 3 - почки, 4 - селезенка, 6 - кровь, 8 - надпочечники, 7 - тонкий кишечник, 9 - гипофиз, 10 - кора, 11 - спинной мозг, 12 - таламус, 13 - подкорка, 14 - продолгов. мозг



23



Рис. 6. Микрорадиоавтограф ткани легкого крысы через 20 минут после внутривенного введения <sup>35</sup>-аминазина (большое увеличение).

2552

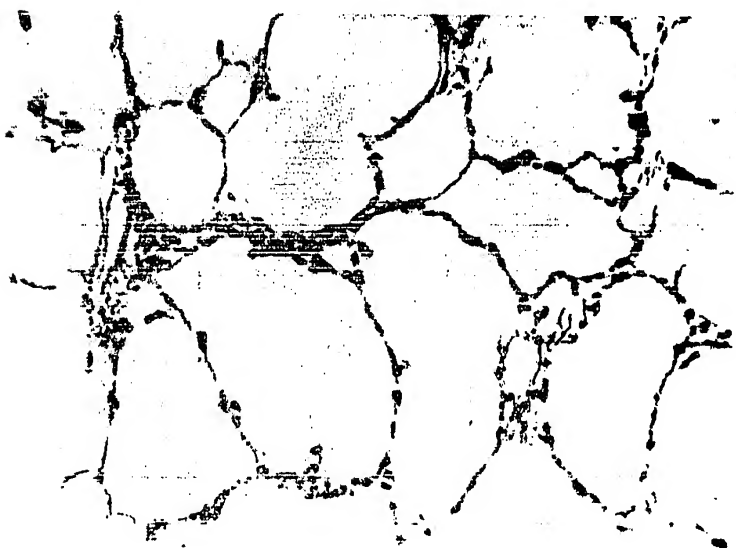


Рис. 6а. Микрорадиоавтограф ткани легкого крысы через 20 минут после внутривенного введения <sup>35</sup>-аминазина (малое увеличение)

-24-

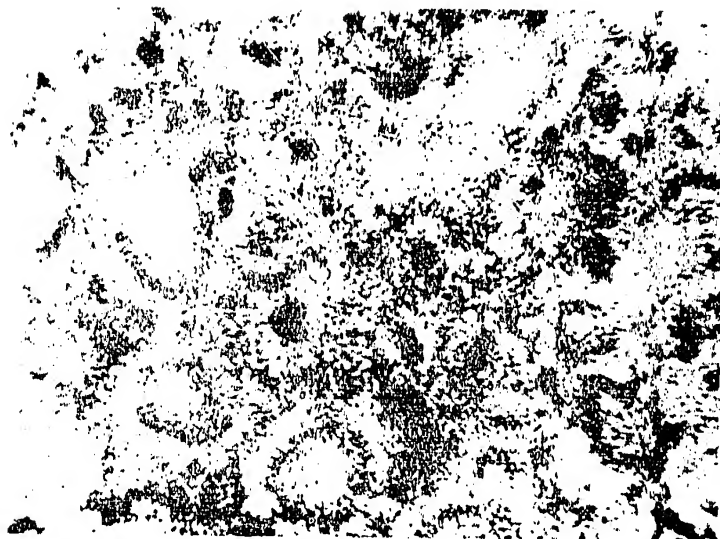


Рис. 7. Микрорадиоавтограф ткани почки крысы через 20 минут после внутривенного введения <sup>35</sup>-аминазина

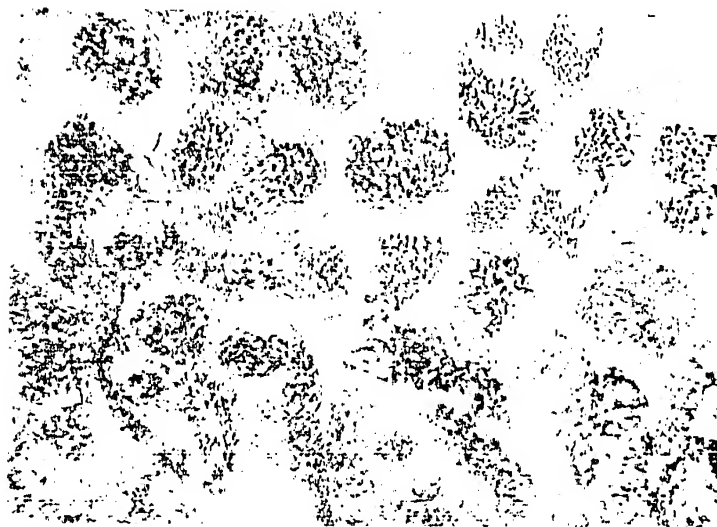


Рис. 8. Микрорадиоавтограф ткани щитовидной железы крысы через 20 минут после внутривенного введения <sup>35</sup>-аминазина.

-25-

2552

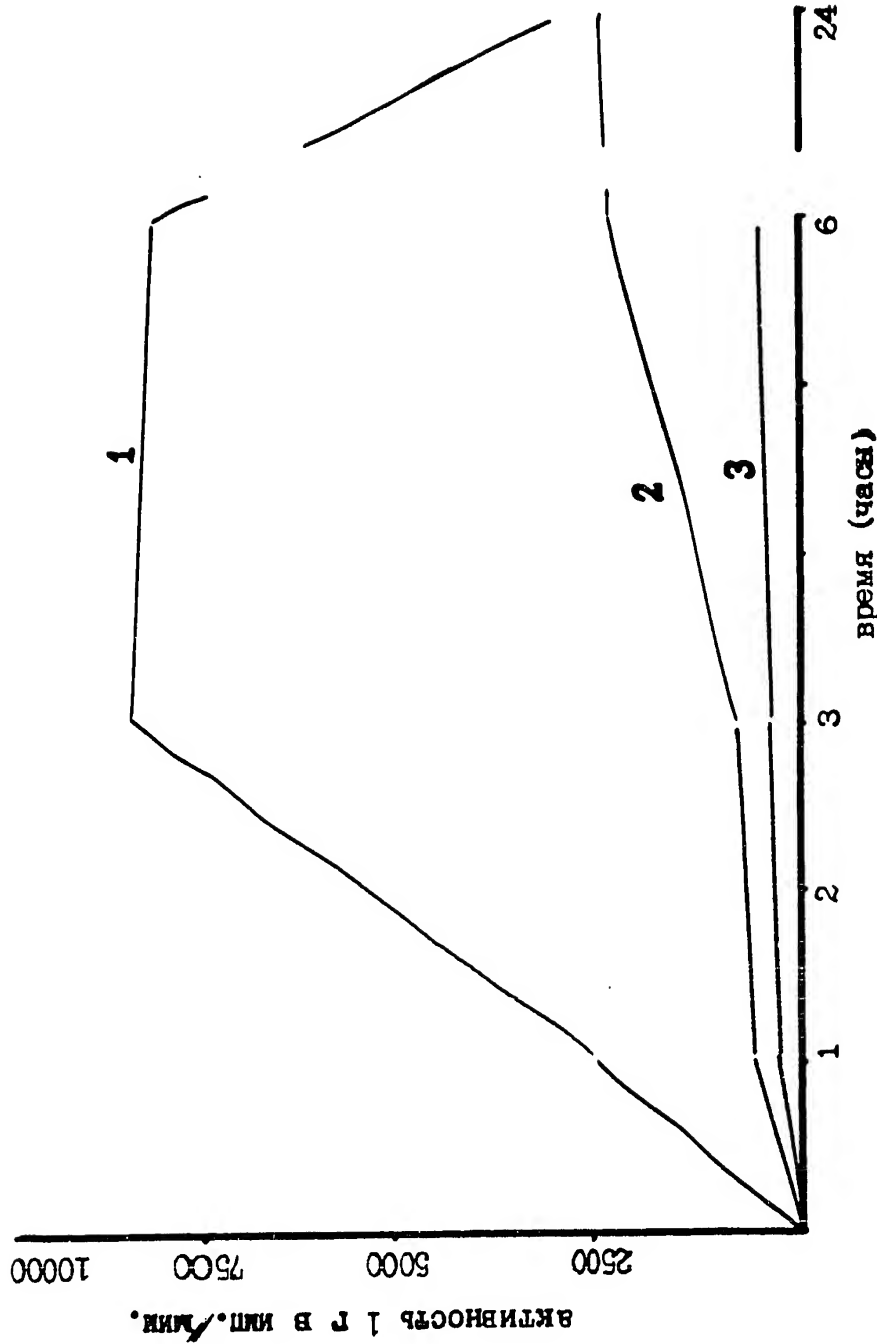


Рис. 9. Изменение во времени концентрации <sup>35</sup>-аминазина в желчи, моче, кале собак при внутримышечном введении. 1- желчь, 2- кал, 3- моча.



-26-

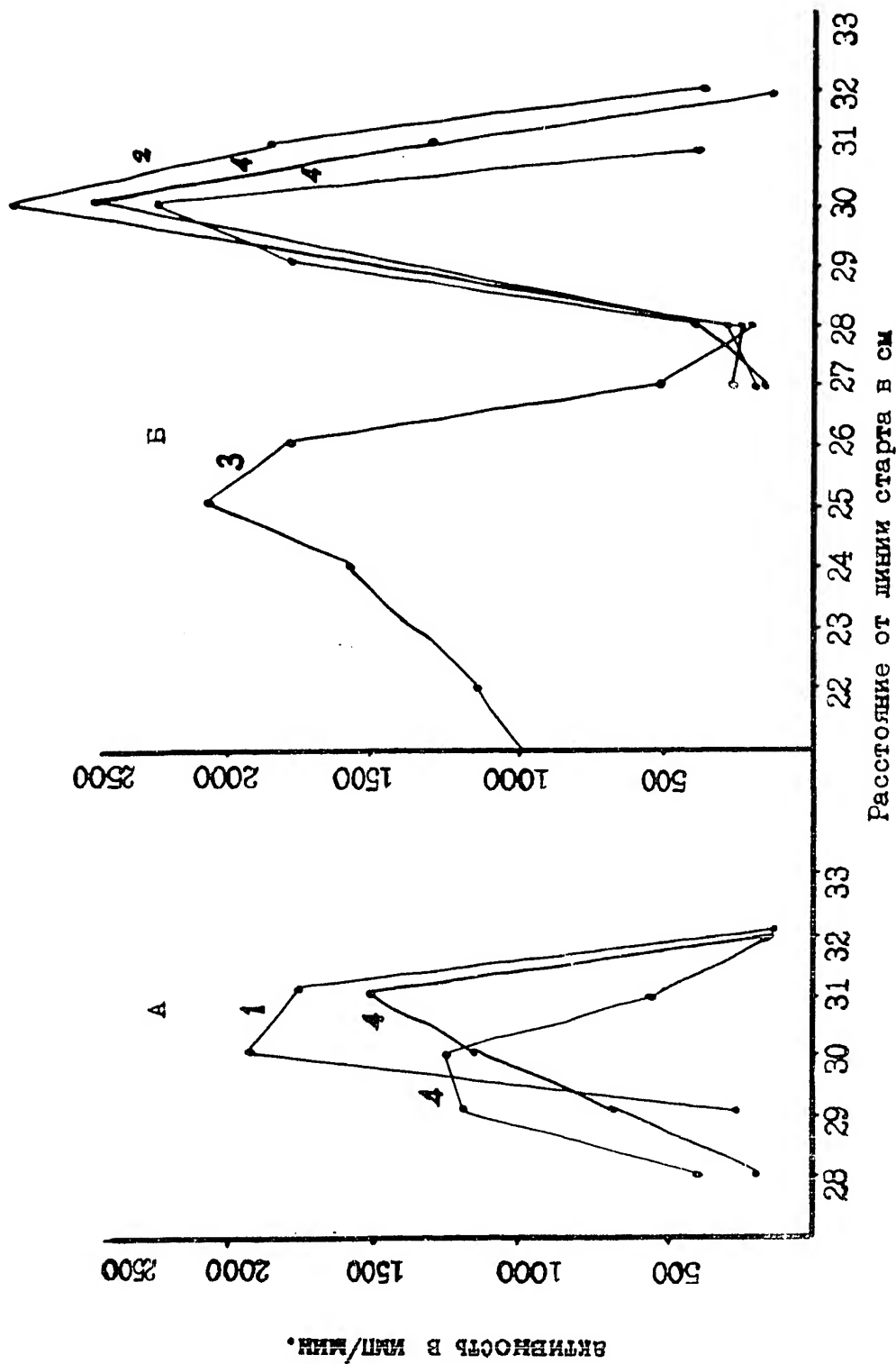


Рис. 10. Графический анализ хроматограмм эфирного экстракта из мочи крыс, получавших <sup>35</sup>-аминазин (А) и <sup>35</sup>-промазин (Б). Смесь: метанол-вода-уксусная кислота (6:3:1) I- <sup>35</sup>-аминазин, 2 - <sup>35</sup>-промазин, 3 - <sup>35</sup>-фенотиазин, 4 - моча.

